1901

Florence

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DES SELS DE POTASSIUM

SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'AZOTATE DE POTASSE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (✲). ..... DOYEN
FORGUE..... ASSESSEUR

PROFESSEURS

Hygiène.....	MM. BERTIN-SANS (✲).
Clinique médicale.....	GRASSET (✲).
Clinique chirurgicale.....	TEDENAT.
Clinique obstétricale et gynécologie	GRYNFELTT.
— — ch. du cours, M. PUECH.....	
Thérapeutique et matière médicale.....	HAMELIN (✲).
Clinique médicale.....	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	MAIRET (✲).
Physique médicale.....	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicale	GRANEL.
Clinique chirurgicale.....	FORGUE.
Clinique ophtalmologique.....	TRUC.
Chimie médicale et Pharmacie.....	VILLE.
Physiologie.....	HEDON.
Histologie.....	VIALLETON.
Pathologie interne.....	DUCAMP.
Anatomie	GILIS.
Opérations et appareils.....	ESTOR.
Microbiologie.....	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants.....	BAUMEL.
Anatomie pathologique.....	BOSC.

DOYEN HONORAIRE : M. VIALLETON.
PROFESSEURS HONORAIRES : MM. JAUMES, PAULET (O. ✲).

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Accouchements	MM. VALLOIS, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées..	BROUSSE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards.	VIRES, agrégé.
Pathologie externe.....	L. IMBERT, agrégé.
Pathologie générale	RAYMOND, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. BROUSSE	MM. PUECH	MM. RAYMOND
RAUZIER	VALLOIS	VIRES
LAPEYRE	MOURET	L. IMBERT
MOITESSIER	GALAVIELLE	H. BERTIN-SANS
DE ROUVILLE		

M. H. GOT, *secrétaire.*

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : MM. HAMELIN, *président.* — HÉDON. — MOITESSIER. — MOURET.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE N° 92

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE L'ACTION

DES

SELS DE POTASSIUM

SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION

Étude expérimentale de l'Azotate de potasse

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de médecine de Montpellier

LE 31 JUILLET 1901

PAR

Joseph FLORENCE

Né à Montpellier (Hérault)

Ancien externe des hôpitaux (Concours 1895)

Ancien aide de physiologie (Concours 1896)

Préparateur de thérapeutique.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CENTRALE DU MIDI

(HAMELIN FRÈRES)

1901

A MON PÈRE

MON PREMIER MAITRE

J. FLORENCE.

A MA MÈRE ET A MA SŒUR

A MON FRÈRE JEAN FLORENCE

INTERNE DES HÔPITAUX DE TOULOUSE
PROSECTEUR A LA FACULTÉ

A MON FRÈRE PAUL FLORENCE

ÉLÈVE A L'ÉCOLE DES BEAUX-ARTS DE TOULOUSE

J. FLORENCE.

A LA MÉMOIRE DE

M^me^ DURRAND, NÉE CRÈS

J. FLORENCE.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HAMELIN

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

FLORENCE

Au moment d'accomplir le dernier acte de notre scolarité médicale, nous ne pouvons nous empêcher de jeter un regard en arrière et de songer à ces belles années de notre vie d'étudiant, si vite écoulées. Nous allons quitter cette Faculté où nous avons vécu pendant longtemps heureux et insouciant, et où nous laisserons bien des souvenirs et bien des amis. Du moins, aurons-nous fait notre possible, pour retarder le moment du départ.

Il nous reste un dernier devoir à accomplir, celui de remercier les Maîtres qui, durant notre scolarité, déjà longue, nous ont guidé de leurs conseils éclairés, avec une sollicitude et une bonté que nous n'oublierons jamais et qu'un serment n'aura pas besoin de nous rappeler.

M. le professeur Hamelin nous a ouvert largement les portes de son laboratoire ; depuis quatre années déjà, nous avons pu nous rendre compte de la sympathie et aussi de l'indulgence qu'il avait pour nous. Il a suivi avec intérêt nos recherches entreprises sur ses conseils, nous a dirigé sans jamais se lasser, lorsque des difficultés surgissaient; il a été pour nous d'une inaltérable bonté, et c'est à lui que va aujourd'hui l'expression de notre reconnaissance qu'il sait sincère. Nous n'oublions pas non plus M. le professeur Hédon, dans le laboratoire duquel nous avons vécu deux ans en qualité d'aide préparateur et dont les encouragements et les excellentes leçons ne nous ont jamais fait défaut. Nous avons rencontré chez M. le professeur Granel un maître dont la bonté à notre égard ne s'est jamais démentie. Enfin, devenu tout récemment l'interne de M. le professeur Brousse, nous sommes heureux de reconnaître qu'il a fait preuve envers nous d'une bienveillance sans pareille.

MM. les professeurs Ducamp et de Rouville ont droit aussi à nos remerciements pour l'excellent enseignement qu'ils nous ont donné sans mesure. Nous n'oublierons pas non plus MM. les professeurs agrégés Galavielle et Vires, qui, depuis longtemps déjà, s'intéressent à nous.

Deux amis, MM. les docteurs Ardin-Delteil et Puig, nous ont aidé

dans nos travaux; nous sommes heureux d'inscrire ici leurs noms en témoignage de notre sincère amitié.

Lors de notre internat dans les hôpitaux de Nimes, nous avons pu apprécier la bonté de MM. les chefs de service De Parades, Lafon, de MM. les médecins principaux Jourdan et Dubujadoux. Le docteur Reboul a surtout droit à notre affectueuse gratitude.

Un de nos camarades des hôpitaux, M. Benoît, a bien voulu au dernier moment nous prêter son concours dans la rédaction de ce travail; nous l'en remercions très vivement.

Enfin, lorsque nous pensons à ces longs mois passés dans le laboratoire pour la confection de notre travail, nous ne pouvons oublier l'aide aussi modeste que dévoué, sans lequel ne s'est faite aucune expérience. Et c'est aussi vers tous nos amis, vers tous ceux, maîtres ou condisciples, que nous avons affectionnés, que vont, à cette heure du départ, les regrets éprouvés toujours au moment d'une séparation quelle qu'elle soit...

INTRODUCTION

Il n'est peut-être pas de question moins élucidée que celle de l'action des sels de potassium sur le cœur et sur la circulation. Considérés tantôt comme toniques, tantôt comme toxiques du myocarde, ils ont été d'abord largement employés, puis systématiquement écartés de la thérapeutique usuelle, selon que prédominait dans l'esprit des cliniciens la première ou la seconde théorie.

La pensée que deux composés potassiques au moins, l'iodure et le bromure reparaissent journellement formulés; la pensée des immenses services qu'ils rendent à tout instant au praticien nous ont conduit à chercher quelle est la véritable action de ces produits.

Nous avons uniquement étudié l'azotate et, de cette étude, nous avons cru pouvoir tirer des conclusions s'appliquant à tous les composés potassiques en général. C'est qu'en effet, il est universellement reconnu que le sel de nitre n'agit dans l'organisme qu'à titre de sel potassique; l'acide azotique, son autre composant, n'ayant aucune action bien définie. Il n'en serait pas de même si nous étudiions les bromures ou iodures de ce métal, qui, eux, agissent surtout par le brome ou l'iode qu'ils con-

tiennent. On sait aussi que l'azotate de potasse est considéré comme un des plus énergiques sels potassiques : ces motifs suffisent pour que nous l'ayons choisi comme sujet de notre travail.

Pour si spéciale que soit donc notre étude, il n'en demeure pas moins, que notre intention est d'étudier tous les composés potassiques dans la personnalité de leur azotate.

Ce sel deviendra donc au cours de cette étude le synonime de sel potassique en général.

C'est uniquement au point de vue de leur action sur le cœur et la circulation, que nous étudierons ces produits et nos recherches porteront sur le ralentissement du rythme cardiaque et l'élévation de la pression sanguine si souvent décrits.

En contrôlant les résultats des auteurs, notre intention première était de démontrer que les sels de potassium sont des médicaments cardiaques de valeur.

Mais ce que nous voulions surtout rechercher, c'était le mécanisme du ralentissement, étudier son action intime sur le muscle cardiaque, tonique pour les uns, toxique au contraire pour les autres. Nous n'avons pas eu à nous poser ce problème final, car, nous soutenons, d'après nos expériences, que ce ralentissement n'est pas si fréquent qu'on le dit. En tout cas, les exemples de ralentissement que nous avons pu obtenir exceptionnellement démontreront que nous nous sommes mis dans les conditions voulues pour l'obtenir dans toutes les occasions; si nous n'avons pas réussi, c'est que l'azotate lui-même s'y est refusé.

Nous espérons cependant que notre travail aura quelque utilité. Il enlèvera au praticien un peu de cette défiance que

nous croyons exagérée à l'égard des sels potassiques ; défiance qui le dépossède souvent, par une crainte vaine, de très précieux auxiliaires, parfois impossibles à remplacer.

Dans une première partie, nous ferons un historique rapide de la question.

La seconde partie est réservée à nos expériences ; elle comprendra trois chapitres :

1° Voie buccale *a*) doses massives ;

— — *b*) doses fractionnées ;

2° Voie sous-cutanée ;

3° Voie intra-vasculaire *a*) injections veineuses ;

— — *b*) injections artérielles.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION DES SELS DE POTASSIUM

SUR LE CŒUR ET LA CIRCULATION

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'AZOTATE DE POTASSE

HISTORIQUE

L'histoire de l'azotate de potasse est déjà fort ancienne.

D'abord purement médicale, elle s'est progressivement enrichie de recherches expérimentales nombreuses. De nos jours encore, les sels de potassium sont l'objet de multiples expériences de laboratoire, car leur emploi médical est devenu de plus en plus restreint malgré les tentatives faites pour les réhabiliter — en tant que sels de potassium agissant sur le cœur — par plusieurs praticiens, Huchard, en France, Krivonogov, en Russie, etc.

Nous diviserons notre historique en trois parties: une période de début fort peu importante et purement médicale ; une deuxième période presque uniquement expérimentale ; une troisième période enfin, de beaucoup la plus intéressante, dans laquelle l'expérimentateur recherche surtout le mécanisme d'action de ces sels.

I

L'histoire médicale des sels de potassium remonte à près de deux cents ans, et c'est la première fois peut-être que paraissent, dans une publication de Petit, datée 1710, de détails sur l'emploi de l'azotate de potasse. Beaucoup plus tard, ce composé entre dénifitivement dans la pratique médicale.

Gendrin en 1837, Martin Solon en 1843 et Basham en 1850, emploient couramment le sel de nitre dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu. Martin Solon signale la diminution d'énergie des battements du cœur, le ralentissement du pouls, et il conclut : « Il semble qu'en général l'appareil circulatoire a éprouvé un effet sédatif, mais lent et modéré, de l'influence de ce médicament.

A peu près vers la même époque, commence l'histoire expérimentale des sels de potassium (1). En 1843, Rognetta expérimenta le nitre. Ses expériences, portant sur la toxicité du sel, établissent que la dose mortelle, introduite dans l'estomac à l'aide de la sonde œsophagienne, est de 2 grammes dans 100 d'eau. Les animaux en expérience succombèrent tous au bout de trente ou quarante heures.

Trois ans plus tard, en 1846, Bouchardat et Stuart Cooper étudient comparativement plusieurs sels de potassium ; ils arrivent à provoquer la mort de chiens de moyenne taille, par l'injection veineuse de 2 grammes de sel potassique, qui, en l'espèce, est l'iodure de potassium.

---

(1) Nous avons omis à dessein les expériences d'Orfila (1814) tendant à faire ressortir l'action irritante et corrosive du nitre.

II

La seconde période de l'histoire des sels de potassium est autrement intéressante. L'expérimentation a fait de grands progrès : aussi ne serons-nous pas étonné de constater que cette époque est surtout féconde en travaux de laboratoire. A cette période se rattache le nom de l'illustre physiologiste, Cl. Bernard (1857).

Cet expérimentateur observa que le sulfocyanure de potassium arrête les mouvements du cœur de la grenouille et paralyse le système musculaire, en abolissant l'irritabilité de ces tissus. Il s'agirait d'un empoisonnement musculaire par contact direct.

En collaboration avec Grandeau, il démontre encore que les sels potassiques injectés dans les veines tuent l'animal à une dose à laquelle les composés sodiques sont inoffensifs : moins de 0 gr. 5 suffisent pour tuer un lapin.

Ranke étudie plus soigneusement encore l'action de ces sels ; il note une action toxique paralysante, contrairement à d'autres substances, qui agissent en fatiguant le muscle et dont les effets peuvent cesser par leur élimination. « Nous voyons, dit-il, qu'une signification d'une grande portée pour les fonctions organiques appartient aux substances que, jusqu'à présent, nous avons considérées comme des substances de rebut de l'organisme. Ces substances en s'accumulant empêchent la fonction motrice.»

Pour Ranke donc, les sels potassiques exagèreraient les processus de *désintégration* de l'organisme.

Podcopaev a expérimenté les sels de potasse chez des grenouilles et des chiens ; il emploie de préférence le chlorure

de potassium à la dose de 1 gramme pour 5 grammes d'eau, en l'administrant par la bouche, ou par injections sous-cutanées, et il constate une paralysie croissante, si bien qu'au bout de huit minutes, l'animal gît inanimé sur la table, ne répondant pas aux plus fortes excitations : la respiration est irrégulière, le cœur bat faiblement, et au bout de quarante minutes, le mouvement cardiaque cesse complètement. En répétant ces expériences, l'auteur a constaté que les extrémités se paralysaient bien avant le cœur : enfin l'intoxication est un peu plus lente lorsque le sel est introduit dans l'estomac que lorsqu'il est injecté dans le tissu cellulaire.

Une solution renfermant trois drachmes de chlorure de potassium, injectée lentement sous la peau d'un chien, fait diminuer de moitié le nombre des pulsations. Aussi, pour Podcopaev, l'action toxique des sels de potassium paraît amplement démontrée.

Guttmann, répétant les mêmes essais, arrive aux mêmes résultats.

Enfin, Enlenburg constate la toxicité particulière du bromure de potassium.

III

Nous venons de passer en revue la seconde période de l'histoire des composés potassiques. Uniquement expérimentale, on le voit, cette période nous montre la disparition presque complète de ces sels de la thérapeutique journalière. « Dans le rhumatisme articulaire aigu, dit Gubler, il a pu rendre quelques services, mais c'est une grosse erreur d'avoir voulu en faire le remède par excellence de cette affection. » Rien d'étonnant du reste à cette disparition, les salicylates sont

devenus les médicaments exclusifs du rhumatisme, bien supérieurs en cela à l'azotate de potasse, que Martin Solon, pour obtenir de véritables effets, employait aux doses de 20, 30 grammes et même plus par jour.

En 1871, Jovitzu, dans sa thèse inaugurale, résume la question de l'action de l'azotate de potasse, tant au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique. Il contrôle les recherches de ses prédécesseurs, et, comme la plupart d'entre eux, démontre que le nitre ralentit le pouls, qu'à dose toxique il provoque la syncope mortelle, et qu'il est le type des poisons musculaires. Dès lors, l'accord est unanime au sujet de l'action des sels de potassium: ils ralentissent les battements du cœur, ils élèvent la pression sanguine.

On va uniquement rechercher désormais le mécanisme du ralentissement provoqué par les sels de potasse.

En règle générale, il existe deux grandes théories: l'une nerveuse, l'autre musculaire; nous allons les examiner successivement.

Pour Traube, l'azotate de potasse agit avant tout sur le pneumogastrique, qui, excité, amène le ralentissement, tout comme on le voit se produire dans les laboratoires sous l'influence d'une excitation mécanique. Pour le prouver, cet expérimentateur, après avoir injecté le sel de potasse dans les veines, sectionne les deux pneumogastriques et il constate aussitôt une accélération notable des battements du cœur. Traube admet en outre une action paralysante s'exerçant sur les ganglions automoteurs. Aubert et Dehn font eux aussi intervenir l'influence nerveuse ; mais les sels de potasse provoqueraient surtout la paralysie d'un centre de coordination des mouvements cardiaques.

La théorie musculaire avait déjà été mise en avant depuis longtemps par Ranke, qui admettait bien une action sur le vague, mais qui nota aussi une action beaucoup plus énergi-

que sur le muscle strié : aussi appela-t-il les sels de potassium des « muskelgifte » poisons du cœur.

Guttmann admet encore l'action spécifique sur le muscle cardiaque et il pense que le ralentissement du pouls n'est pas dû à une action sur le vague, car ce ralentissement se produirait même après destruction de la moelle allongée, après, section du vague, ou après de fortes doses de curare, Podcopaev, du reste, après avoir sectionné le pneumogastique, n'avait pas observé le moindre changement dans le rythme cardiaque ralenti par le nitre.

Cette action sur le muscle était à peine admise, qu'on se demanda si elle était due à un effet tonique, ou, au contraire, à un effet toxique. A cette étude, se rattachent les expériences de Bottazzi, datant de 1896. Cet auteur emploie des solutions ayant une concentration toujours égale à la pression osmotique du sang de l'animal (grenouille et crapaud), et il faut tomber un nombre plus ou moins grand de gouttes sur la surface libre du cœur plein de sang, ou vidé par coupure d'un gros vaisseau. Il constate que, sur un cœur rempli de sang, on ne peut arrêter les mouvements, quelle que soit la quantité de potassium employée, tandis que peu de gouttes suffisent pour obtenir l'arrêt d'un cœur vide de sang. Sur un cœur *in situ*, mais vidé de son sang, on obtient par de petites doses, d'abord un arrêt du cœur après un temps plus ou moins long, arrêt d'une longueur variable selon la quantité de substance employée, suivant aussi qu'on abandonne le cœur à lui-même en attendant le retour spontané de la fonction, ou qu'on le lave avec un liquide indifférent. Le cœur reprend alors ses contractions faiblement et lentement, pour présenter ensuite des contractions d'une hauteur même double de la normale, mais un peu moins fréquentes. Puis la fonction cardiaque exagérée, revient peu à peu à la normale ; le lavage du cœur avec du chlorure de sodium à

0.75 pour 100 en hâte le retour. « Il me semble, conclut Bottazzi, que ces faits constituent la meilleure démonstration que les sels de potassium à une certaine dose, doivent être comptés parmi les substances qui fatiguent les muscles, tandis que Ranke admet qu'ils ont toujours pour effet de les paralyser.

Fatigue et paralysie ne sont pour nous, que des termes différents d'une évolution toxique.

Pour Rosenberg, la paralysie cardiaque qu'amènent les sels de potassium est un phénomène ultime, et, avant son apparition, il y a une période dans laquelle ces sels tonifient le cœur, ce que démontre la coïncidence avec le ralentissement des battements, de leur plus grande énergie et de l'élévation de la tension. « Nos expériences, dit cet auteur, nous permettent d'affirmer, d'accord avec l'opinion de Traube, l'action de ces sels sur le cœur. Ce qui parle en faveur de l'action tonique, c'est le fait que lorsqu'on emploie l'injection artérielle, ce n'est qu'au moment où se produisent les phénomènes toxiques, que le tracé obtenu concorde entièrement avec ceux des auteurs qui ont pratiqué des injections veineuses avec de fortes doses. C'est alors aussi que le ralentissement du pouls et l'élévation de la pression cèdent la place aux phénomènes de la période prémortelle, abaissement progressif de la pression, irrégularité extrême des battements. Mais pendant toute une longue première période, les phénomènes sont notablement différents et consistent en un ralentissement accompagné, chez le chien, de régularisation des battements du cœur, ralentissement qui coïncide avec l'élévation notable de la pression. »

Il ne nous reste plus, pour terminer cet historique, qu'à dire quelques mots de travaux qui ont paru pendant cette période où le mécanisme de l'action des sels de potassium fut surtout discuté. En 1886, Blake démontre que ces sels tuent

en détruisant l'irritabilité du cœur et il les considère comme paralysants de cet organe. Mais son étude porte surtout sur la toxicité du potassium et il conclut que la dose provoquant la mort est de 0,047 par kilo d'animal.

Laborde, en 1890, réalise ses expériences avec le chlorure de potassium et le sulfate de potasse. « En injection intra-veineuse, dit-il, ces deux sels produisent sur le cœur des effets constants de ralentissement primitif avec tendance à l'arrêt, qui sont la caractéristique de l'action des sels de potasse. » Mais, pour Laborde, le potassium n'agit sur le cœur en particulier que secondairement, c'est-à-dire après avoir influencé le système nerveux central.

Mlle Farmakowski, en 1899, a recherché dans des coupes histologiques les altérations provoquées sur les ganglions du cœur, par l'azotate de potasse. « Les résultats auxquels nous sommes arrivés, dit-elle, sont de nature telle, qu'ils ne nous permettent pas des conclusions bien fermes. Cependant l'azotate de potasse paraît avoir provoqué la désagrégation des masses chromatiques (des noyaux cellulaires) qui se réduisent en fine poussière. »

IV

Voilà, en quelques mots, résumée l'histoire des sels de potassium. Tous les auteurs, nous le voyons, sont unanimes à admettre l'action de ces sels sur le cœur, ralentissement, élévation de pression. Mais la plupart aussi les considèrent comme des toxiques, et bien rares sont ceux qui essaient de s'insurger contre cette idée. « Les sels de potassium, dit Huchard dans son *Traité des maladies du cœur*, trop délaissés, augmentent la diurèse en activant la circulation rénale, en

agissant sur le cœur qu'ils peuvent tonifier à dose modérée. » Et Renaut et Mollard ajoutent: « Depuis que les sels de potassium ont passé pour des poisons musculaires, on a, il est vrai, substitué l'iodure de sodium à celui de potassium. »

Un médecin russe, Krivonogov, tente, en 1897, de faire rentrer l'azotate de potasse dans la pratique usuelle, comme médicament cardiaque. Le sel de nitre, administré à la dose de 4 grammes par jour, exercerait une action favorable dans toutes les cardiopathies ayant amené un état d'hyposystolie, dans les lésions valvulaires comme dans les affections myocardiques, mais surtout dans ces dernières ainsi que dans l'artério-sclérose.

Dans ces conditions, l'administration de l'azotate de potasse aurait pour effet de relever l'énergie des contractions cardiaques et d'augmenter la tension artérielle. Le médicament serait toujours bien supporté et on n'observerait pas d'effet cumulatif.

Nous venons de passer en revue une catégorie d'auteurs qui, tous, s'ils diffèrent dans les détails, n'en sont pas moins unanimes à décrire le ralentissement du cœur et l'élévation de la pression, causés par les sels de potasse.

Il existe cependant une autre catégorie d'expérimentateurs, moins nombreux, il est vrai, qui ont nié ces phénomènes. C'est par eux que nous terminerons notre historique, nous ménageant ainsi une transition jusqu'à nos propres expériences qui, on le verra, viennent grossir les arguments trop peu nombreux encore, qui tendent à réabiliter les sels de potasse et à les innocenter des méfaits qu'ils n'ont pas généralement commis.

Il y a fort longtemps déjà que Nothnagel et Rossbach ont soutenu que le nitrate de potasse ne donne lieu à aucune modification du pouls. Pour ces auteurs, il faudrait une dose énorme de cette substance pour atteindre ce but, si élevée qu'on ne

pourrait l'obtenir qu'au risque de provoquer une gastrite toxique.

Les expériences de Mickwitz sont très variables.

De petites doses (5 centigrammes pour des chats) déterminent une légère diminution de la pression sanguine avec ralentissement du pouls : peu après, la pression se relève et le pouls s'accélère, mais baisse ensuite à nouveau. Nous sommes déjà bien loin de ce ralentissement unique, ralentissement qui, il ne faut pas l'oublier, va de pair avec l'élévation de la pression. Eh bien ! les expériences de Mickwitz nous montrent la dissociation de ces deux phénomènes et, en outre, une instabilité remarquable du pouls, tantôt accéléré, tantôt ralenti.

Kemmerich (1868) est encore plus catégorique ; il admet que, chez les lapins, les sels de potassium accélèrent les battements du cœur, et il en infère qu'ils agissent sur les nerfs accélérateurs.

Dogiel, de son côté, en 1892, a donné de 2 à 5 centigrammes de sels de potasse suivant la taille des animaux ; il a expérimenté sur 46 chiens et il constate que ces sels sont sans action sur la vitesse du pouls.

En 1887, MM. Mairet et Combemale ont étudié l'azotate de potasse. A petites doses (2 à 5 grammes chez le chien), ils n'ont constaté qu'une augmentation de l'urine émise, et une légère accélération dans la fréquence des pulsations cardiaques, sans modification marquée de la tension artérielle.

A doses élevées : contractions cardiaques incomplètes et peu énergiques, pouls petit, filiforme, augmenté et parfois doublé de fréquence, diminution de la tension artérielle.

Nous croyons inutile d'insister plus longtemps; il est, en effet, suffisamment démontré, par ces quelques exemples, combien imprécise est encore l'action des sels de potassium, qui paraissait si nette au début.

On n'est pas plus d'accord, du reste, sur leur toxicité. Rognetta obtenait la mort d'un chien, de taille moyenne, avec ? grammes de sel. Bouchardat et Stuart Cooper arrivent à des résultats identiques. Tardieu cite des cas d'empoisonnement par l'azotate de potasse et affirme que « plus d'une personne a succombé pour avoir avalé, d'un coup, 30 grammes de nitre. » Or il est prouvé que cette dose de 30 grammes, qui est cependant assez élevée, n'est pas toujours toxique. Champy, dans sa thèse inaugurale, rapporte une observation qui lui fut communiquée par Ritter. Un individu, âgé de vingt-deux ans, prit par méprise 125 grammes de nitre en deux fois: la première dose le soir, la seconde le lendemain matin. Le malade eut des symptômes assez graves, et parmi ces symptômes nous notons un pouls donnant 130 pulsations, mais il guérit.

On voit par là combien a été exagérée la prétendue toxicité des sels de potasse. On voit aussi combien, après tant d'expériences, on est peu d'accord sur leur action.

EXPÉRIMENTATION

I. — Voie digestive

Pour se rendre compte des effets produits par les sels de potassium, on s'est rarement adressé à la voie digestive: quand on l'a employée, on n'a guère observé que des phénomènes gastro-intestinaux: diarrhée ou vomissements. Nous verrons qu'il y a là une simple question de doses. C'est pour ce motif que nous avons surtout étudié ce genre d'administration des sels de potassium. Du reste, nous plaçant surtout au point de vue thérapeutique expérimentale, il était indispensable de se mettre dans les conditions habituelles d'ingestion du médicament: or on ne donne pas les médicaments par injection veineuse, on les donne surtout par la bouche.

Etudions d'abord le manuel opératoire dont nous nous sommes servi.

L'azotate de potasse même, lorsqu'il porte l'étiquette « pur », contient certaines impuretés dont il convient naturellement de le débarrasser. Un azotate de potasse pur ne doit pas se troubler par l'addition de carbonate de soude (présence d'azotate de calcium), ni par celle d'azotate d'argent (chlorures). Nous avons au début employé des solutions à 1 pour 100. Lorsque la quantité de sel à absorber était peu considérable, tout allait bien; mais lorsqu'il fallait donner par exemple 0,30 cent. par

kilog. d'animal, la quantité de dissolvant était telle, qu'elle provoquait des vomissements au bout de cinq minutes. Au contraire, les solutions à 2 pour 100 n'ont jamais, à notre connaissance, donné lieu à des symptômes d'intolérance : seules, des doses trop élevées ont provoqué la diarrhée.

Les doses massives administrées en une fois ont forcément été introduites par la sonde œsophagienne et ont nécessité par conséquent des moyens de contention plus ou moins violents : il n'est pas inadmissible de leur attribuer en partie l'accélération observée au début des expériences.

Les doses fractionnées, au contraire, ont toujours été données avec une quantité à peu près égale de lait et n'ont exigé aucune violence. La frayeur de l'animal ne peut donc pas entrer ici en ligne de compte pour expliquer l'accélération que l'on va observer.

Au début, nous donnions l'azotate de potasse quatre fois dans la journée ; mais nous avons pensé que nous devions nous rapprocher le plus possible des conditions d'emploi ordinaires chez l'homme, et nous l'avons donné huit fois par jour, en doses échelonnées, le plus exactement possible dans toute la journée, de sept heures du matin à sept heures du soir.

L'enregistrement des battements du cœur a été fait à l'aide du cardiographe mis en rapport avec un tambour à levier ; un second tambour correspondait au métronome, battant 76 à la minute.

Aucune violence n'a été faite aux animaux pendant ces expériences. Avant de prendre un tracé, l'animal est attaché assez court, de façon à lui faire garder une immobilité à peu près complète pendant un quart d'heure au moins. Cela fait, le chien est mis sur les genoux d'un aide, dans une attitude naturelle, et le bouton du cardiographe appliqué à l'endroit où le choc du cœur est le mieux perçu. Quelques tâtonnements ont parfois été nécessaires avant d'arriver à l'enregistrement

d'un tracé net. Parfois, chez un animal tranquille, les mouvements respiratoires ont pu masquer les contractions cardiaques.

Nous avons essayé d'obtenir, dans ces tracés, non seulement le nombre de pulsations, mais encore quelques renseignements concernant l'intensité du choc du cœur. Dans ce but, au lieu d'employer le robinet de dégagement d'air qui doit toujours être adapté au caoutchouc reliant le cardiographe au tambour, nous nous sommes servi d'un tube sans intermédiaire, et, après avoir chassé l'air du cardiographe et lui avoir donné la tension nécessaire, nous n'avons plus changé cette tension, qui est demeurée la même pour toutes les expériences.

Nous ne prétendons pas avoir obtenu, par ce procédé, une mesure bien exacte de l'intensité du choc du cœur, mais nous croyons, cependant, être arrivé à constater des différences assez nettes.

Etudiant dans notre travail uniquement le rythme du cœur, nous l'avons fait le plus exactement possible. Nous ne nous sommes jamais contenté de compter les pulsations des animaux en expérience au doigt. Mais nous avons toujours compté ces pulsations sur un tracé ; ce qui nous permettait de contrôler en même temps que les changements de rythme la forme de ces changements. Tous les chiffres de pulsations que nous donnons correspondent par conséquent à un tracé cardiographique.

Doses massives. — Elles ont été données en une seule fois par la sonde œsophagienne : les solutions employées étaient à 2 pour 100, celle à 1 pour 100 ayant trop souvent provoqué des vomissements.

Nous réunissons les expériences que nous avons faites de cette façon dans le tableau suivant :

CHIENS	POIDS	Centimètres cubes	QUANTITÉ D'AZOTATE par kilogr.	NORMAL	1/2 heure après	1 heure	1 heure 1/2	2 heures	2 heures 1/2	3 heures	3 heures 1/2	4 heures	4 heures 1/2
I	12k500	250	0.40	95	110	123	»	104	88	96	98	»	»
II	14 300	300	0.40	82	130	»	95	91	»	72	82	89	»
III	8 300	302	0.74	126	»	135	144	120	»	132	153	»	»
IV	10 600	300	0 56	164	»	»	154	»	155	»	»	»	»
V	12 600	335	0.52	83	108	148	110	117	126	»	»	»	108
VI	15 000	375	0 50	110	74	88	129	»	132	»	»	»	»
VII	5 000	125	0 50	112	119	111	»	»	132	136	»	»	»

Les doses massives, on le voit, ne nous ont pas donné les résultats prévus : chez certains animaux, au contraire, nous avons pu constater une accélération très nette (nos III, V, VII). Chez un seul, le n° VI, le chiffre des battements est tombé rapidement une demie-heure après l'ingestion à 74 (tr. normal 110). Mais nous nous défions de ces changements de rythme qui surviennent immédiatement après l'administration et qui sont de courte durée. Celui qui nous occupe se trouve dans ces conditions.

Ce qui paraît bien plus net dans les observations que nous rapportons, c'est l'accélération des battements du cœur; on l'observe en effet dans presque tous les cas, et elle est assez intense puisque parfois on constate 65 pulsations au-dessus du rythme normal, accélération qui persiste pendant près de deux heures, parfois même davantage.

Dans le but d'éclaircir la cause de ce phénomène, nous avons fait les expériences suivantes :

Expérience VIII. — Chien noir du poids de 5 kilos auquel on fait ingérer par la sonde 125 cc d'AzO^3K à 2 pour 100, et

chienne blanche du poids de 4 kilos, à laquelle on fait ingérer de la même façon 100 cc d'eau. Voici le résultat obtenu :

Chien ayant pris l'azotate.		Chien ayant pris de l'eau.	
Tracé normal..... Pulsations.	112	Pulsations.....	82
— après l'ingestion 1/2 h....	111	—	125
— — 1 h.....	119	—	105
— — 1 h. 1/2..	»	—	»
— — 2 h.....	132	—	95
— — 2 h. 1/2.	136	—	100

Expérience IX. — Chien du poids de 12 k. 500 auquel on fait ingérer 325 cc. d'AzO^3K à 2 pour 100, et chien du poids de 11 k. 300 auquel on fait ingérer 300 cc d'eau.

Chien ayant pris l'azotate.		Chien ayant pris de l'eau.	
Tracé normal..... Pulsations.	83	Pulsations.....	92
— après l'ingestion 1/2 h....	108	—	105
— — 1 h.....	148	—	100
— — 1 h. 1/2..	110	—	109
— — 2 h.....	117	—	108
— — 2 h. 1/2.	126	—	95

Une autre expérience faite dans le même sens donne des résultats identiques. Il faut donc en conclure que ce n'est pas uniquement l'azotate de potasse qui accélère les battements du cœur. Nous ne ferons pas entrer en ligne de compte la frayeur qu'éprouvent les animaux et les moyens de contention qu'on est obligé d'employer. Cette explication pourrait en effet avoir quelque valeur, à l'égard de l'accélération du début; elle en a beaucoup moins en ce qui concerne celle qu'on constate deux heures et demie après l'ingestion. Ici, nous croyons que la quantité de liquide ingérée doit être prise en considération, et nous pouvons admettre une action purement mécanique; mais il faut reconnaître que cette action est

presque negligeable chez le chien témoin, si on la compare à celle de l'azotate de potasse absorbé par l'autre chien.

Doses fractionnées — Nous classons nos expériences suivant les doses d'azotate de potasse données aux animaux, et rapportées au kilogramme de leur poids.

Expérience X. — Petite chienne grise du poids de 5 k. 100. — Prend pendant quatre jours, et huit fois par jour, 16 cc. d'AzO^3K à 2 pour 100 (0,005 par kilo).

Tracé normal.....	103	pulsations.
1 jour après.....	127	—
2 —	111	—
3 —	127	—
4 —	116	—
5 —	98	—
6 —	105	—
7 —	106	—

Expérience XI. — Chien noir du poids de 6 k. 300, prend pendant quatre jours 4 doses d'AzO^3K de 8 cc. à 2 pour 100, ce qui fait 0,01 cent. par kilo d'animal.

Tracé normal.....	110	pulsations.
1 jour après.....	132	—
2 —	128	—
3 —	143	—
4 —	119	—
6 —	127	—
7 —	136	—
8 —	122	—
10 —	118	—

Expérience XII. — Chien loup, du poids de 8 k. 400, prend pendant quatre jours 4 doses d'AzO^3K de 5 cc., même titre, ce qui fait 0,05 cent. par kilo.

Tracé normal	92	pulsations.
1 jour après	102	—
2 —	107	—
3 —	105	—
4 —	98	—
5 —	103	—
7 —	111	—
8 —	96	—

Expérience XIII. — Petite chienne blanche, du poids de 3 k. 700, prend pendant cinq jours et quatre fois par jour 3 cc. 3 AzO^3K (0,07 par kilo d'animal).

Tracé normal	103	pulsations.
1 jour après	132	—
2 —	120	—
3 —	155	—
4 —	140	—
5 —	130	—
6 —	140	—
7 —	148	—

Expérience XIV. — Chien jaune, du poids de 11 k. 250, prend pendant quatre jours et quatre fois par jour 14 cc. 4 d'AzO^3K. (0,10 par kilo).

Tracé normal	98	pulsations.
1 jour après	102	—
2 —	89	—
3 —	103	—
5 —	118	—
6 —	99	—
7 —	96	—
8 —	103	—

Les résultats de ces cinq expériences sont complètement négatifs; l'avis à peu près unanime est cependant que les sels de potassium provoquent à petite dose du ralentissement.

Expérience XV.—Chienne noire, du poids de 7 k. 900, prend pendant cinq jours et huit fois par jour 74 cc. d'AzO^3K (0,15 par kilo).

Tracé normal.....	103	pulsations.	
1 jour après.....	111	—	
2 —	127	—	
3 —	118	—	
4 —	130	—	
6 —	98	—	
7 —	101	—	
8 —	113	—	
10 —	99	—	

Expérience XVI.—Chienne épagneule, du poids de 11 kilos, prend pendant les deux premiers jours 3 doses d'AzO^3K de 41 cc. chacune (0,22 par kilo), le troisième jour 4 doses du même, de 41 cc. chacune.

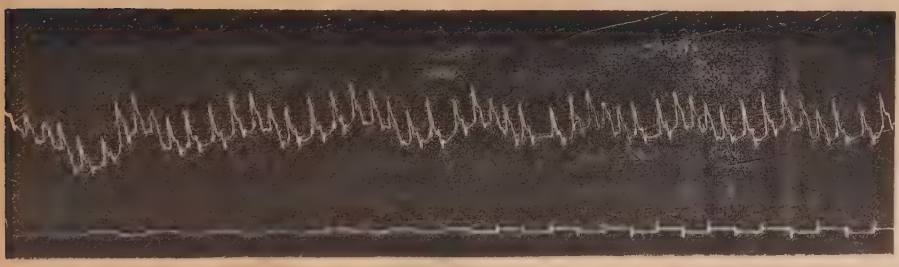


Figure 1. — Expérience XVI. — Tracé normal.

Tracé normal.....	110	pulsations.	
2 jours après.....	101	—	
3 —	73	—	

4	jours après	.....	64 pulsations.
5	—	.....	75 —
6	—	.....	76 —
7	—	.....	67 —
8	—	.....	49 —
9	—	.....	69 —
10	—	.....	53 —
16	—	.....	63 —
1 mois	après	.....	93 —
62 jours	après	.....	68 —

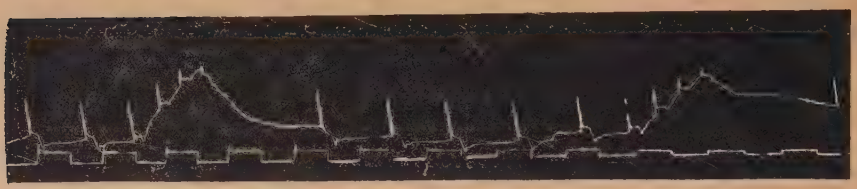


Fig. 2. — Exp. XVI. — Tracé pris le huitième jour après le début du traitement.

Le ralentissement dans cette expérience est indéniable : le nombre de pulsations est tombé de plus de la moitié. Mais nous ferons remarquer que deux mois après le pouls n'était pas redevenu normal (Voir figures I, II et III).

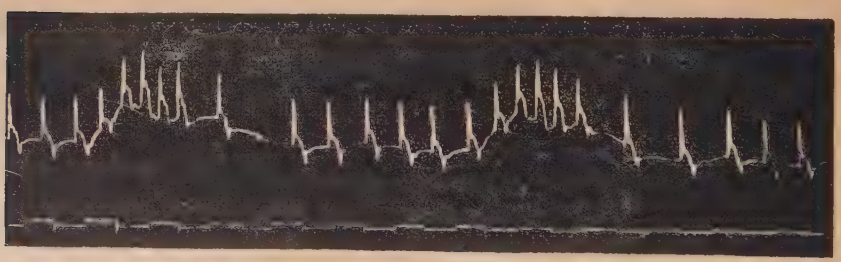


Fig. 3. — Exp. XVI. — Tracé pris soixante-deux jours après le début du traitement.

Expérience XVII. — Chien mouton, du poids de 14 k. 200, prend pendant trois jours et quatre fois par jours 44 cc. d'AzO^3K à 2 pour 100 (0,24 par kilo).

Tracé normal	.....	88	pulsations.
1 jour après	.....	102	—
2 —	.....	86	—
3 —	.....	67	—
4 —	.....	104	—
6 —	.....	107	—

Expérience XVIII. — Chien mouton, du poids de 13 k 700, prend pendant trois jours et quatre fois par jour 51 cc. 3 d'AzO^3K à 2 pour 100 (0,28 par kilo).

Tracé normal	.....	73	pulsations.
2 jour après	.....	79	—
3 —	.....	57	—
4 —	.....	79	—
5 —	.....	90	—
7 —	.....	83	—
8 —	.....	68	—
9 —	.....	70	—
10 —	.....	71	—
11 —	.....	96	—
12 —	.....	71	—
14 —	.....	66	—

Expérience XIX. — Chien blanc et noir, du poids de 12 k. 200, prend pendant trois jours, 4 doses d'azotate de potasse de 46 cc. chacune (0,30 par kilo).

Tracé normal	.....	110	pulsations.
3 jours après	.....	106	—
4 —	.....	95	—
5 —	.....	111	—
6 —	.....	116	—
7 —	.....	108	—
8 —	.....	98	—
10 —	.....	118	—

Expérience XX. — Chien, du poids de 6 k. 300, prend pendant trois jours 4 doses d'AzO^3K de 24 cc. 5 (031 par kilo).

Tracé normal.....	100	pulsations.
2 jours après.....	79	—
3 —	88	—
4 —	74	—
5 —	119	—

Expérience XXI. — Chienne blanche, du poids de 3 k. 800, prend pendant trois jours et quatre fois par jour, 16 cc. 6 d'AzO^3K 2 pour 100 (0,34 par kilo).

Tracé normal.....	95	pulsations.
2 jours après.....	102	—
4 —	132	—
5 —	132	—
6 —	105	—
7 —	92	—
8 —	108	—

Expérience XXII. — Chien briquet, du poids de 6 k. 300, prend pendant trois jours et quatre fois par jour 31 cc. d'AzO^3K (0,38 par kilo).

Tracé normal.....	106	pulsations.
3 jours après.....	89	—
4 —	128	—
5 —	104	—
6 —	89	—
7 —	115	—
8 —	84	—
8 —	81	—
10 —	114	—

Expérience XXIII. — Chien loubet, du poids de 8 k. 800, prend pendant cinq jours et huit fois par jour 22 cc. d'AzO^3K (0,40 par kilo).

Tracé normal.....		117	pulsations.
2 jours après.....		88	—
3	—	120	—
4	—	111	—
6	—	88	—
6	—	100	—
8	—	105	—
9	—	110	—

Expérience XXIV. — Petit chien noir, du poids de 7 k. 100, prend pendant quatre jours et huit fois par jour 18 cc. d'AzO^3K (0,40 par kilo).

Tracé normal.....		75	pulsations.
2 jours après.....		77	—
4	—	86	—
6	—	99	—
7	—	125	—
8	—	102	—
9	—	65	—
10	—	106	—
11	—	92	—

Exrérience XXV. — Chienne épagneule noire, du poids de 16 k 500, prend pendant cinq jours et quatre fois par jour 92 cc. d'AzO^3K (0,44 par kilo).

Tracé normal.....		61	pulsations.
2 jours après.....		63	—
3	—	71	—
4	—	78	—
5	—	92	—
7	—	54	—
8	—	71	—
9	—	64	—
10	—	65	—

Expérience XXVI. — Chien briquet, du poids de 13 k. 900, prend pendant cinq jours et huit fois par jour 39 cc. d'AzO^3K (0,44 par kilo). (Fig. IV et V.)

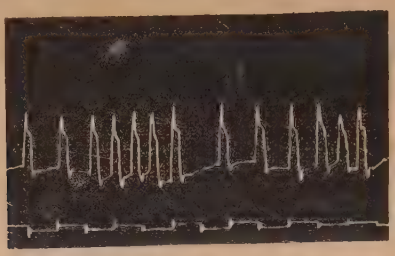


Figure IV. — Tracé normal.

Tracé normal.....	80	pulsations.
3 jours après.....	92	—
5 —	97	—
6 —	44	—
7 —	59	—
8 —	57	—
10 —	45	—
12 —	63	—

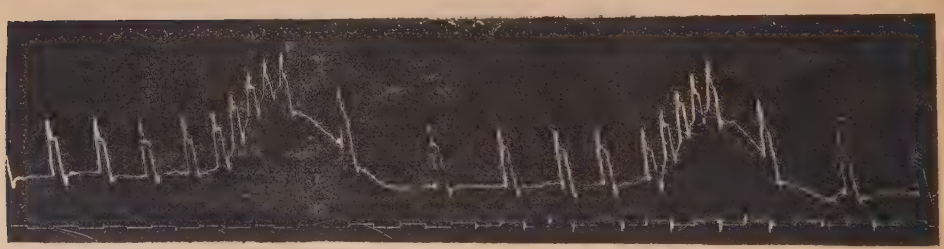


Figure V. — Chien XXVI. — 10 jours après,

Expérience XXVII. — Chien noir et blanc, du poids de 12 k. 200, prend pendant trois jours et trois fois par jour :

Le 1er jour, deux doses de 92 cc. chacune
Le 2^{e} — quatre doses de 92 cc. chacune.
Le 3^{e} — trois doses de 92 cc. à 2 °/$_{o}$.

(0,30 par kilo le premier jour, 0,60 le second jour, 0,45 le troisième jour).

Tracé normal.....		106	pulsations.
1	jour après	120	—
2	—	134	—
4	—	176	—

L'animal ayant une diarrhée intense, l'expérience n'est pas continuée.

Expérience XXIII. — Petite chienne blanche, du poids de 3 k. 820, prend pendant trois jours 4 doses d'AzO^3K de 23 cc. (0,48 par kilo).

Tracé normal.....		89	pulsations.
3	jours après	100	—
4	—	103	—
5	—	90	—
6	—	87	—
7	—	104	—
8	—	93	—
10	—	109	—

Expérience XXIX. — Chien mouton, du poids de 14 k. 620, prend pendant cinq jours et huit fois par jour 15 cc d'AzO^3K (0,48 par kilo).

Tracé normal.....		73	pulsations
2	jours après	139	—
3	—	116	—
5	—	69	—
6	—	66	—
7	—	73	—
8	—	51	—
9	—	59	—
10	—	64	—
11	—	75	—

Expérience XXX. — Epagneule, du poids de 8 k. 100, prend pendant cinq jours et huit fois par jour 25 cc, (0,49 par kilo).

Tracé normal.....		145	pulsations.
2 jours après.....		128	—
3	—	129	—
4	—	136	—
6	—	100	—
7	—	120	—
8	—	112	—
9	—	110	—

Expérience XXXI. — Chienne blanche, 12 k. 500, prend pendant cinq jours et huit fois par jour 39 cc. (0,49 par kilo).

Tracé normal.....		111	pulsations.
2 jours après.....		114	—
3	—	108	—
5	—	120	—
7	—	118	—

Expérience XXXII. — Chien noir et blanc, du poids de 12 k. 200, prend pendant trois jours 8 doses de 61. cc chacune (0,80 par kilo).

Tracé normal.....		106	pulsations.
3 jours après.....		107	—
5	—	102	—
6	—	106	—
7	—	125	—

C'est à dessein que nous avons rapporté nos essais sans les faire suivre du moindre commentaire. Nous allons maintenant les résumer.

Et d'abord pour ce qui a trait aux doses, nos résultats s'écartent beaucoup de ceux de la plupart des auteurs. Aubert et Dehn prétendent avoir observé une augmentation de pression et le ralentissement du pouls avec des doses de 0.003 milligrammes par kilo d'animal. Notre chien n° 1 qui pendant cinq jours à pris 0,005 d'AzO^3K par kilo d'animal n'a pas présenté le moindre ralentissement. Aussi n'avons-nous pas insisté sur des doses aussi minimes : les chiens suivants X, XI, XII, XIII et XIV ont pris 0,01, 0,05, 0,07 et 0,10 par kilo d'animal : pas le moindre ralentissement.

Rognetta dit que des chiens succombèrent dans l'espace de trente à quarante heures après l'ingestion de 2 grammes d'AzO^3K dissous dans 100 cc. d'eau. Chez les chiens que nous venons de citer, nous voyons que cette dose a été largement dépassée, non seulement pendant un, mais pendant trois et cinq jours.

On nous objectera que nous avons donné des doses fractionnées : nous n'aurons pour cela qu'à renvoyer aux expériences sur les doses massives.

Il est inutile, du reste, d'insister pour faire ressortir l'exagération de la toxicité des sels de potasse. Rognetta tue des chiens de moyenne taille avec 2 grammes de sel ; ce qui équivaudrait pour un homme du poids moyen de 72 kil. à 24 grammes. Or Martin Solon donne sans inconvénients 30 et 40 grammes du même sel à des rhumatisants. Au total, non seulement les doses de 0,005 à 0,10 et 0,15 ne sont pas toxiques, mais elles n'ont aucune influence sur le cœur. Le chien 16 a reçu une dose de 0,22 par kilo. Les résultats qu'il donne sont intéressants. Son tracé normal donnant 110 pulsations, nous en constatons le quatrième jour 64 et huit jours après 49, c'est-à-dire une diminution de fréquence de plus de la moitié. Nous avons là un exemple de ralentissement excessivement net et de longue durée.

Mais ce qui enlève à cette diminution de fréquence des battements toute sa valeur, c'est qu'on la voit persister pendant deux mois ; soixante jours après la fin du traitement on constate encore un ralentissement de 32 pulsations.

Nous avons inutilement cherché la cause de ce phénomène: nous croyons, en tout cas, pouvoir conclure qu'il ne doit pas être rapporté à l'action de l'azotate de potasse. Ce sel, en effet, a des propriétés physiques et chimiques qui font qu'il est très rapidement éliminé, et c'est pour cela que certains auteurs, admettant son action toni-cardiaque, l'ont proposé pour remplacer la digitale dont les effets d'accumulation ne sont que trop connus. Du reste, les chiens nos 17 et 18, qui ont pris des doses à peu près analogues, ne donnent pas de ralentissement.

Il est bon, à ce propos, de faire remarquer que le pouls du chien est très variable comme fréquence, et une différence de 20 pulsations ne doit pas être tenue en considération : le chien 18 a un tracé normal de 73, qui tombe à 57. Mais nous dira-t-on, ce chiffre n'est-il pas une preuve du ralentissement?

Nous ferons remarquer alors que ce même pouls remonte quelques jours après à 96, sans que nous allions pour cela invoquer l'accélération. Même remarque pour le n° 17.

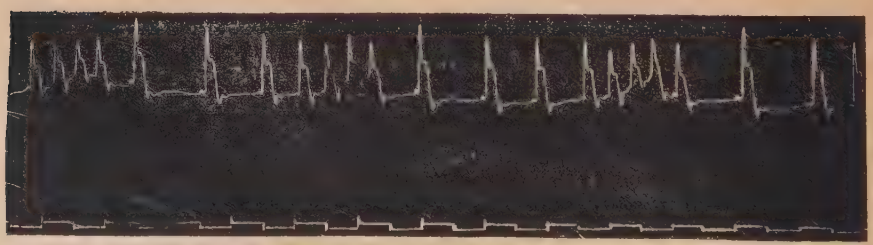


Figure VI. — Chienne 25. — Tracé normal.

A l'examen du tracé, on constatera qu'au niveau du ralentissement apparaissent de petits crochets qui ne sont autre

chose que des systoles beaucoup moins marquées que leurs voisines, et qu'on ne perçoit certainement pas au pouls. Sur le tracé pris soixante-deux jours après on peut faire la même constatation (Voir p. 34, fig. 2 et 3). Nous devons dès lors nous demander s'il faut compter ces systoles ; dans ce cas le ralentissement aura bien perdu de sa valeur. Ce phénomène de systole incomplète n'est du reste pas extraordinaire ; nous l'avons observé assez souvent dans le cours de nos expériences ne coïncidant pas toujours avec du ralentissement (Expérience 25) (Fig. VII).

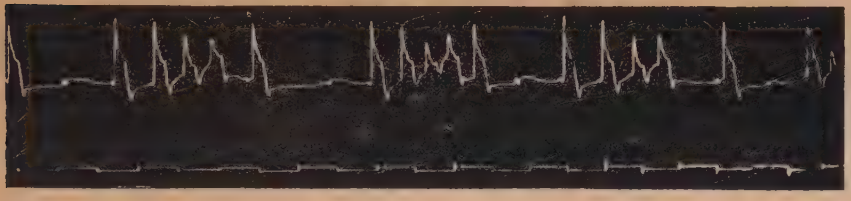


Fig. VIII. — Exp. XXV. — Tracé pris 6 jours aprés.

Le n° 26 doit être rapproché de la chienne 16. Chez cet animal le tracé normal donnant 80 pulsations, on voit ce nombre tomber le sixième jour à 44 (Fig. page 38).

Au total, sur vingt-cinq chiens ayant pris des doses fractionnées d'azotate, il n'y en a que trois qui aient donné un véritable ralentissement. Si on nous demande d'expliquer ce phénomène isolé, et que nous n'arrivons pas à reproduire sur d'autres chiens, nous pourrons invoquer une susceptibilité particulière de ces animaux pour l'azotate.

Ces cas de susceptibilité ne sont pas rares en thérapeutique : on voit journellement des individus supporter des doses considérables d'opium ou d'arsenic, sans obtenir ce qu'ils exigent du médicament, tandis que d'autres, pour des doses minimes, présentent des phénomènes d'intoxication. Nous ne voyons pas d'autre explication possible. Il est bon de répéter,

à cette occasion, que nous avons toujours expérimenté dans des conditions rigoureusement identiques.

Nous ne trouvons rien d'intéressant à noter chez tous les autres chiens : quelquefois une accélération, qui ne peut pas être érigée en règle générale, tant elle est variable.

On voit que par des doses fractionnées nous sommes parvenu à donner des quantités notables d'azotate de potasse, jusqu'à 0,80 par kilo ; à partir de ce chiffre, on observe une intolérance qui se traduit, non par des vomissements, mais par de la diarrhée.

Nous avons voulu nous rendre un compte exact de ce que devenait la pression à la suite de l'administration de l'azotate de potasse ; il eût été bon de s'adresser pour cela à un chien dont le cœur avait au moins quelque tendance au ralentissement : nous n'avons pas pu nous en procurer à ce moment-là. Voici une des deux expériences faites dans ce sens :

Expérience XXV. — Chienne blanche, du poids de 12 kil. 500. On met à nu l'artère fémorale et on la met en rapport avec le manomètre à mercure de Marey. La pression égale 12 1/2-14 1/2. Le tracé normal avait donné au cardiographe 111 pulsations.

Pendant cinq jours, on donne à cet animal 8 doses par jour d'azotate de potasse à 2 pour 100 de 39 cc. chacune (0,50 par kilo).

Neuf jours après, les battements du cœur étant tombés à 87, on met à nu la fémorale du côté opposé, et, dans les mêmes conditions que précédemment, on note la pression barométrique.

On a : Pression = 12 1/2-14. — Pouls au cardiographe, 118.

Une seconde expérience, faite dans le même sens, donne des résultats identiques.

Frappé des résultats négatifs obtenus, nous nous sommes

immédiatement demandé si l'azotate de potasse était réellement absorbé : nous avons donc recherché ce sel dans les urines, et nous avons obtenu, par le sulfate ferreux et l'acide sulfurique, une coloration assez sensible pour y déceler la présence de notable quantité de nitrates.

II. — Injections sous-cutanées

Les sels de potassium ont été peu essayés par injection sous-cutanées: les auteurs ont préféré la méthode intra-veineuse. C'est que la voie sous-cutanée est particulièrement douloureuse : elle provoque, en outre, le plus souvent, des abcès ; l'accident que nous avons noté le plus fréquemment est la formation d'une eschare volumineuse de la peau en contact avec la solution injectée. Toutes les précautions prises n'ont pu l'empêcher. Nous avons, au début, employé les solutions à 2 pour 100, mais nous y avons vite renoncé, car le titre plus faible de la solution n'empêcherait nullement la mortification des tissus avoisinants : nous avons donc eu recours à une solution à 4 pour 100.

Expériences sur les chiens.— I. — Petit chien noir, du poids de 4 k. 900. Injection sous-cutanée pendant trois jours de 30 cc d'Azo^3K à 4 pour 100 (0,25 par kilo).

Tracé normal	107	pulsations.
2 jours après	98	—
3 —	91	—
4 —	72	—
5 —	61	—
6 —	66	—

7 jours après	.....	77	pulsations.
8 —	.....	80	—
9 —	.....	78	—
10 —	.....	78	—
11 —	.....	79	—
12 —	.....	70	—
13 —	.....	74	—

(Eschare volumineuse.)

Expérience II. — Petit chien poil long, du poids de 4 k. 900. Pendant trois jours, 37 cc. d'AzO^3K à 4 pour 100 (0,30 par kilo).

Tracé normal	.....	95	pulsations
2 jours après	.....	99	—
3 —	.....	118	—
4 —	.....	126	—
5 —	.....	138	—
6 —	.....	120	—
7 —	.....	118	—
8 —	.....	105	—
9 —	.....	96	—
10 —	.....	110	—
11 —	.....	86	—
12 —	.....	94	—

Expérience III. — Petit chien noir et feu, pesant 6 kil. Injection sous-cutanée, deux fois par jour pendant quatre jours, de 18 cc. 5 à 4 pour 100 (0,25 par kilo).

Tracé normal	.....	96	pulsations.
1 jour après	.....	85	—
2 —	.....	82	—
3 —	.....	80	—
4 —	.....	66	—
5 —	.....	77	—
6 —	.....	73	—
7 —	.....	73	—

Expérience IV. — Chien marron, pesant 12 k. 600. Injection sous-cutanée deux fois par jour, de 23 cc. 5 d'AzO^3K à 4 pour 100 pendant quatre jours (0,14 cent. 8 par kilo). Fig. p. 33.

Tracé normal		.....	87 pulsations.
1 jour	après	.....	88
2	—	.....	88
3	—	.....	88
4	—	.....	73
5	—	.....	67
6	—	.....	79
7	—	.....	85

Expérience V. — Chien à poil ras, du poids de 6 k. 200. Injection sous-cutanée deux fois par jour, de 20 cc. d'AzO^3K et pendant quatre jours (0,25 par kilo).

Tracé normal		.....	76 pulsations.
2 jours	après	.....	70
4	—	.....	63
5	—	.....	67
7	—	.....	77
10	—	.....	74
20	—	.....	73

Expérience VI. — Chien blanc, du poids de 11 k. 400 Injection pendant trois jours de 57 cc. d'AzO^3K à 4 pour 100 (0,20par kilo).

Tracé normal		.....	65 pulsations.
1 jour	après	.....	140
2	—	.....	170
3	—	.....	76

Meurt à la suite d'un phlegmon volumineux.

Expérience VII. — Chien griffon, du poids de 11 k. 700. Reçoit pendant quatre jours 29 cc. d'AzO^3K (0,10 par kilo).

Tracé normal.....	103 pulsations.
1 jour après.....	107
2 — —	110
3 — —	118
4 — —	125
5 — —	102
6 — —	104

Expérience VIII. — Chien noir, du poids de 11 kil. 300, auquel on injecte 124 cc. en quatre fois dans la journée et pendant quatre jours (0,45 par kilo).

Tracé normal.....	102	pulsations.
1 jour après.....	124	—
2 —	136	—
3 —	142	—
4 —	127	—
5 —	124	—
6 —	108	—

Grenouille I. — Grenouille du poids de 48 grammes. Mise à nu du cœur. On met le cœur entre les deux cuillères du cardiographe et l'on prend un tracé normal. On injecte alors sous la peau de la cuisse 1/2 cent. cube d'AzO^3K à 2 pour 100 (0,209 par kilo).

Tracé normal.....	53	pulsations.
— après l'injection 1/4 h..	46	—
— — — 1/2 h..	40	—
— — — 3/4 h..	38	—

Grenouille II. — Grenouille du poids de 35 grammes. Mise à nu du cœur. Injection d'un demi cc. d'AzO^3K à 2 pour 100 (0,29 par kilo).

Tracé normal.....	52	pulsations.
— après l'injection 1/2 h..	23	—
— — — 1 h. ..	22	—
— — — 1 h. 1/2	18	—

Le troisième tracé donnant 22 pulsations et pris une heure après l'ingestion donne, outre le ralentissement, une irrégularité très nette des battements : de fortes systoles accompagnent d'autres systoles d'une intensité moindre.

Grenouille III. — Grenouille du poids de 45 grammes. Mise à nu du cœur, tracé normal. Injection 1 cc. d'AzO^3k à 2 pour 100 (0,444 par kilo).

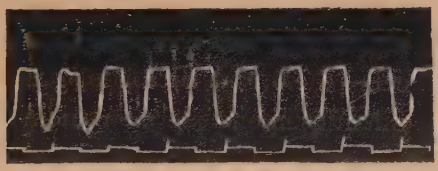


Fig. 8. — Grenouille III. — Tracé normal

Tracé normal.....	60	pulsations.
— après l'injection 1/4 h..	48	—
— — — 1/2 h..	24	—
— — — 1 h. 1/4	21	—
— — — 2 h.	19	—

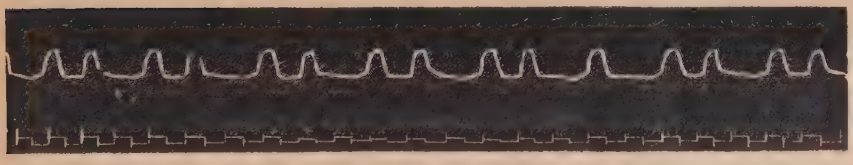


Fig. 9. — Grenouille III. — 2 heures après l'injection.

Dans le dernier tracé, outre le ralentissement, on observe

une irrégularité du pouls rythmée. Les systoles se suivent deux par deux.

Grenouille IV. — Grenouille du poids de 52 grammes. Injection sous la peu de 1 cc. d'AzO^3K à 2 pour 100 (0,39 par kilo).

Tracé normal.....				57	pulsations.
—	après l'injection		1/2 h..	42	—
—	—	—	1 h. ..	39	—
—	—	—	1 h. 1/2	33	—
—	—	—	1 h. 1/2	30	—

On voit, d'après le compte rendu de nos expériences, que le ralentissement du cœur n'est pas rare lorsqu'on injecte l'azotate de potasse sous la peau. Les doses les plus aptes à le produire sont celles de 0,15 à 0,25 centigrammes.

Au delà, le ralentissement est bien moins net; du reste, la quantité de liquide à injecter est telle, qu'elle provoque des accidents (phlegmons, eschares) auxquels les animaux succombent rapidement.

Nous n'avons pas parlé des chiens qui, dans le courant des injections sous-cutanées, ont paru avoir de l'accélération. Ces animaux sont morts au bout de quatre à six jours des suites de phlegmons diffus provoqués par les piqûres faites cependant aseptiquement: l'accélération était le fait de la fièvre.

Nous avons trouvé dans la grenouille un animal précieux pour nos expériences, en ce sens que son pouls est très régulier, changeant très difficilement de rythme, en un mot d'une remarquable stabilité: le cœur de la grenouille donne normalement 52 à 60 systoles. C'est la meilleure preuve, nous dira-t-on, que l'azotate de potasse ralentit le cœur: nous voyons, en effet, se produire chez cet animal un ralentissement considérable et qui ne peut être contesté.

Mais auparavant il fallait se rendre compte que le ralentissement était bien dû au sel injecté et qu'il ne se produisait pas à la suite de la simple exposition du cœur à l'air, pendant un temps plus ou moins long. Dans ce but, nous avons fait plusieurs expériences que nous résumerons en une seule.

Grenouille V, du poids de 45 grammes. Mise à nu du cœur par les procédés habituels et prise de tracés de ce cœur à l'aide de la pince cardiographique :

8 h. 45.....	Fréquences	50	pulsations.
9 h.	—	54	—
9 h. 15.....	—	53	—
9 h. 1/2.....	—	51	—
9 h. 45.....	—	50	—
10 h.	—	50	—

Le cœur de la grenouille, mis à nu et laissé à l'air pendant deux heures, ne ralentit pas ses pulsations.

Nous en étions là de nos expériences, lorsque nous eûmes l'idée d'approfondir encore le ralentissement si net que l'on note chez la grenouille. Nous avons, dans ce but, injecté à ces animaux, de la même façon que précédemment, des solutions de sels considérées comme n'ayant aucune action toxique. Voici ces expériences :

Expérience VI. — Grenouille du poids de 33 grammes. Mise à nu du cœur et injection sous la peau de la patte d'une demi-seringue (1/2 cc.) de sulfate de magnésie à 2 pour 100.

Tracé normal.		57	
5 h. moins 8, injection de 1/2 cc. d'AzO^3K à 2 pour 100.			
5 h. moins 7.	—	54	—
5 h. moins 3.	—	50	—
5 h. 10.....	—	47	—
5 h. 20.....	—	42	—

A partir de ce moment, les pulsations s'accélèrent elles remontent à 54.

Nous injectons à nouveau une seringue entière (1 cc. de sulfate de magnésie) et nous avons :

5 h. 45	45	pulsations.
6 h.	43	—
6 h. 15	23	—

A partir de ce moment arythmie complète. Longues pauses du cœur.

Expérience VII. — Grenouille du poids de 42 gr.; mise à nu du cœur. Aussitôt après avoir pris un tracé normal, on injecte sous la peau de la cuisse 1 cc. d'eau.

Tracé normal	60
1/2 heure après l'injection	57
3/4 — —	51
1 — —	50
Injection d'un cc. d'eau 1 h. 10 après	48
— — 1 h. 20	42
— — 1 h. 40	36
— — 1 h. 50	35
— — 2 h.	31

Pas d'arythmie comme dans le cas précédent.

En résumé : ralentissement dans la majorité des cas chez les chiens; ralentissement dans tous les cas chez la grenouille. Mais, ce même phénomène se produit encore lorsqu'on injecte des sels inoffensifs, sulfate de magnésie, carbonate de soude ou même de l'eau pure; le ralentissement est alors bien moins net puisque avec l'azotate de potasse les battements de cœur tombent au bout d'une heure de plus de la moitié, ce qui n'arrive pas pour les substants susnommées.

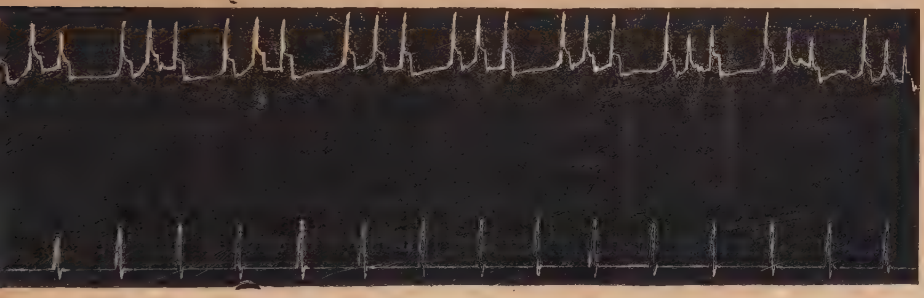
Par conséquent, outre l'action mécanique, l'azotate de po-

tasse a encore une action sur les vaisseaux ou le cœur qui amène le ralentissement.

Nous avons donné à des grenouilles des doses d'azotate de 0,44, 0,48, 0,50 par kilo d'animal, et nous avons alors constaté non seulement du ralentissement, mais de l'arythmie ; nous en donnons un bel exemple tiré de la grenouille n° 3, qui a pris 0,44 de sel par kilo (Fig. page 49).

Cette arythmie consiste en systoles groupées 2 par 2 et rappelle les troubles du pouls de l'intoxication par la digitale : c'est une arythmie rythmée.

Chez un chien, le n° IV, nous les voyons encore se produire affectant une autre forme : les systoles se suivent 3 par 3.



Expérience IV. — Tracé pris le 6me jour (Voir p. 47)

Nous serons bien embarrassés pour conclure au milieu de cette diversité de phénomènes : ralentissement, arythmie vraie, arythmie rythmée. Celle-ci est en tout cas considérée comme un indice d'intoxication ; ce qui n'est pas étonnant avec des doses de 0,44 à 0,50.

Enfin, la susceptibilité particulière que nous invoquions précédemment pourra nous faire comprendre le tracé d'intoxication du chien n° IV, qui n'a reçu que 0,15 par la peau.

Injections intravasculaires

Si on a, en général, peu étudié l'action des sels de potassium pris par la bouche ou injectés sous la peau, on ne peut en dire autant pour ce qui concerne les injections intravasculaires. Presque tous les auteurs ont utilisé ce moyen, et il faut ajouter que presque tous sont unanimes à reconnaître les propriétés des sels de potasse : ralentissement du cœur, élévation de la pression. Bouchardat et S. Cooper, Traube, Gutmann, Podcopaev, Aubert et Dehn, Kohler, Hennicke, dernièrement Rosenberg, pour ne citer que les principaux, ont expérimenté de cette façon. Il faut ici faire une division : Bouchardat et Cooper font des injections intra-veineuses; d'autres, au contraire, font des injections artérielles. Podcopaev faisait toujours ses injections dans le bout périphérique de l'artère; Rosenberg préfère le bout central « parce qu'elle permet (l'injection) une diffusion beaucoup plus lente de la substance. »

Avant de citer nos propres expériences, il est bon de dire qu'elles sont en contradiction complète avec celles de la plupart des expérimentateurs. Est-ce maladresse ? nous ne saurions le dire.

Rosenberg, pour ne citer que l'expérimentatenr le plus récent, a toujours, et dans toutes ses expériences, obtenu le ralentissement du pouls coïncidant avec l'élévation de la pression. Les mêmes résultats avaient été obtenus par Traube, par Aubert et Dehn.

Rosenberg prétend, en outre, que l'injection dans le système veineux ne permet pas l'introduction dans le sang de quantités de sel considérable, et que la mort s'ensuit rapide-

ment. On jugera, à la lecture des expériences que nous rapportons, que là encore la toxicité des sels de potasse a été considérablement exagérée.

Nous allons, par conséquent, classer nos expériences en deux catégories : 1° celles faites par la voie veineuse ; 2° celles faites par la voie artérielle.

Injections veineuses

Expérience I. — Jeune chien épagneul, du poids de 8 kil. 100. Mise à nu de la carotide primitive gauche, et introduction, dans le bout central, de la canule de Fr. Franck, reliée au manomètre à mercure, qui communique à son tour avec un tambour enregistreur.

Injection faite dans le bout central de la jugulaire — liquide injecté à la température du corps. L'opération est faite sans chloroforme et sans morphine (Quantité injectée : 0,70).

		Pression normale	Pouls normal
		12-13 cent. Hg.	138
11 h. 35	1re injection.. 5 cc à 2 °/₀...	14 —	142
11 h. 50	2e — 10 — ,..	14 —	162
11 h. 55	3e — 20 — ...	14 —	174
Midi	—	13	

On prend le tracé cardiographique la soir même, le lendemain et le surlendemain ; il n'accuse aucun ralentissement.

Expérience II. — Chien setter, du poids de 15 kilos. Mise à nu de l'artère fémorale droite. Même technique que pour le précédent.

Injection faite dans la bout central de la veine fémorale. (Quantité injectée = 1 gr.).

	Pression normal	Pouls normale
	15 cent. Hg.....	134
9 h. 25	Injection. 20 cc. Az^3OK 2°/₀... 16	126
9 h. 50	— — 17	120

10 h.	Injection	15	cc. AzO^3K 2 °/₀	17 cent. Hg...	120
10 h. 10	—		—	17	120
10 h. 16	—	15	—	17	102

Expérience III. — Chien setter, du poids de 12 kil. 700. Mise à nu de la fémorale droite. Même technique. Injection dans le bout central de la veine fémorale (Quantité injectée = 1 gr. 60).

	Pression normale			Pouls normal	
				14 cent. Hg...	85
3 h. 45	Injection de 30 cc. AzO^3K 2°/₀			14-15	91
4 h.	—		—		84
4 h. 10	—	30	—	13-13 1/2	99
4 h. 20	—		—		96
4 h. 25	—	20	—	13 1/2-15	110
4 h. 40	—		—		79
4 h. 45	—		—	14-15	110

Expérience IV. — Chienne, du poids de 11 k. 300. Mise à nu de la fémorale droite. Même technique. Injection dans le bout central de la veine fémorale (Quantité injectée = 2 gr. 10).

4 h. 50	Pr. normale.....			14 cent. Hg	Pouls normal.	122
5 h.	Inj. de 15 cc. AzO^3K 2°/₀					
	(pendant inject..			13-14)	—	.....
5 h. 10				15	—	 103
5 h. 15				15	—	.....
5 h. 20	—	15 cc.	—	14	—	 102
5 h. 30	—	15 cc.	—	14	—	 105
5 h. 35	—	30 cc.	—	15	—	 97
5 h. 45					—	 97
5 h. 55						 85
6 h. 10				13-14	—	 72
6 h. 15				13-14	—	.. ....
6 h. 20				14	—	 85
6 h. 25	—	30 cc.	—	14-15	—	.....

6 h. 28	fin de l'injection		.....	87
6 h. 30		14	.....	69
6 h. 45		11	.....	81

Le tracé pris le lendemain soir n'indique pas de ralentissement.

Expérience V. — Chien-loup du poids de 8 k. 500. Mise à nu de la fémorale gauche. Même technique (0,40).

	Pr. normale.....	12 1/2 Hg.	Pouls	172
4 h. 50	Inj. 20 cc. Azo³ à 2°/₀	13-13-8	—	133
5 h. 05	—	13	—	138
5 h. 15		13-5	—	136

L'expérience n'a pu être continuée.

Expérience VI.— Chien rouge, du poids de 17 k. 600. Mise à nu de la carotide gauche, injection de la veine jugulaire externe. Quantité injectée = 3 gr.

	Pression normale	Pouls normal
4 h. »	17-18 1/2 Hg.	136
4 h. 05 Injection 10 cc 2 0/0.	16-19 —	147
4 h. 15.....	16-19 —	147
4 h. 22 Injection 20 cc.....	17-20 —	152
4 h. 25.....	17-20 —	143
4 h. 39.....	16 1/2-19 —	143
4 h. 47 Injection 30 cc..... ..	16 1/2-19 —	148
4 h. 50.....	16 1/2-19 1/2 —	135
5 h. »	16 1/2-20 1/2 —	132
5 h. 25 Injection 45 cc.....	16 1/2-19 1/2 —	129
5 h. 30.....	16 1/2-20 1/2 —	108
5 h. 35.	16 1/2-19 1/2 —	105
5 h. 45.		112
5 h. 55.....	15 1/2-18 1/2 —	122
6 h. » Injection 45 cc.....	17 1/2-20 1/2 —	134
6 h. 10.....	15 1/2-17 1/2 —	120
6 h. 20..	15 1/2-17 1/2 —	137
Le lendemain soir, pouls.....		85
Le surlendemain.....		80

Expérience VII. — Chien loup, du poids de 7 k. 300. Injection veineuse faite dans la pédieuse droite. (Même technique que précédemment). Quantité ingestée = 0 gr. 60.

	Pression normale.		Puls.
5h.05....	17-19	Hg. Tracé normal...	83
5h.17 Inj. de 10 cc. à 2 %	16-18	— *Tr. pendant l'inj.*	57
5h.25 »	17-19	— Tracé.....	64
5h.28 »	17-19	— —	81
5h.45 Inject. de 10 cc ...	17-19	— — pend. l'inj.	67
5h.10 »	17	— —	58
6h.15 Inject. de 10 cc ...	17-18	— —	66

Expérience VIII. — Chien à poil ras, du poids de 4 k. 800, injection dans la veine fémorale ; pression prise dans la carotide. Quantité injectée = 1 gr. 20.

	Pression normale		Puls.
2h.15.....	15-17	Hg. Tracé normal...	96
2h.27 1re inj. de 10 cc 2 %	15 1/2-17	— —	114
2h.35.....	16 1/2-17	— —	110
2h.40.....	15 1/2-17 1/2	— —	117
2h.50.....	16	— —	115
2h.58 2e injec. de 10 cc ..	16-17	— —	126
3h.10.....	»	Tr. pris à la fém.	73
3h.25 3e injection de 10 cc			
Pression pendant l'inj.	12	— } Tracé.	108
— après l'inject.	13-14	— }	
3h.26.....	14	— Tracé.....	92
3h.28 4e injec. de 10 cc ..	14-15	— —	82
3h.29.....	14 1/2	— —	117
3h.25.....	14	— —	150
4h. ».....	14	— —	»
4h.10.....	14	— —	163
4h.13 Injection de 10 cc.	14	— —	150
4h.25 — —	15-15 1/2	— —	148

Nous avons tenu à faire nos injections veineuses chez des animaux se trouvant à l'état physiologique ; c'est pour cela

que nous ne leur avons pas donné auparavant de la morphine ou du chloral : nous avons aussi évité de les chloroformiser.

Nous répétons que nous avions commencé nos injections veineuses avec l'idée établie que nous allions trouver du ralentissement et de l'élévation de la pression, nous nous préparions déjà à en étudier le mécanisme. Quel n'a pas pas été notre étonnement en constatant que nous cherchions vainement ces phénomènes, que presque tous les auteurs décrivaient.

C'est pour savoir si nous nous trouvions dans les conditions d'expérimentation voulues, que nous avons alors injecté, à un de nos animaux rebelles à l'action de l'azotate de potasse, une solution de digitaline cristallisée. On verra, dans l'expérience qui suit, que nos prévisions se sont réalisées.

Expérience IX. — Chien du poids de 10 k. 500. Mise à nu de la carotide ; injection veineuse dans la jugulaire externe. Même technique.

4 h. 10	Pression normale.....		15-17 Hg.	Tracé normal	104
4 h. 15	Inject. 15 cc. pend. l'inject.		16 1/2-18 1/2	—	132
4 h. 17	—	après —	16-18	—	124
4 h. 23	—	—	16-8	—	128
4 h. 26	Inject. 30 cc. pend. l'inject.		16 1/2-18 1/2	—	513
		après —	17-19	—	120
4 h. 30		—	17-19	—	120
4 h. 45		—	17-20	—	126
4 h. 48	Inj. 1/2 mil. digit. crist.		17-20	Tracé normal	99
4 h. 53	—	—	18-21		96
4 h. 55	— 1/2	—	18-21	—	91
	—	—	19-21	—	90
5 h.	—	—	22-24	—	80
5 h. 08	—	—	23-25	—	76
5 h. 20	—	—	23-25	—	76
5 h. 28	Inject. 1/2	—	22-24	—	76
	de suite après	—	25-26	—	73

5 h. 30	—	23-25	— 73
5 h. 35	—	21-23	— 68
5 h. 38	—	29	— 57
5 h. 42	—	16	— 46

Baisse subite de pression. Efforts convulsifs, l'animal meurt.

Craignant ensuite que les efforts désordonnés de l'animal ne nous permettent pas d'observer le ralentissement, nous avons fait l'expérience suivante:

Expérience X. — Chien du poids de 24 kilos. L'animal est curarisé et maintenu vivant par la respiration artificielle. Mise à nu de la carotide et introduction de la canule de Franck dans l'artère. Injection veineuse dans la pédieuse:

Press. normales.....	15 Hg.	Pouls 97
5 h. 20 Inj. de 40 cc. à 2 pour 100	15	— 71
5 h. 40 —	15	— 80
5 h. 45 Inj. de 60 cc. —	15	— 90
5 h. 55 —	17	— 108
6 h. —	17	— 125
6 h. 10 Inj. de 100 cc. —	19	— 120
6 h. 45 —	20	— 70
6 h. 48 —	21	— 70

En injection veineuse, les sels de potassium ne paraissent donc provoquer aucun changement de rythme. Si à certains moments le ralentissement se produit, il n'est pas de longue durée et il n'est pas toujours accompagné de l'élévation de pression, phénomènes que nous avons vus si souvent décrits.

INJECTIONS ARTÉRIELLES

Nous avons vu que Rosenberg a toujours injecté l'azotate de potasse, non dans les veines, mais dans les artères. « En adoptant, dit cet auteur, un dispositif différent (de l'injection veineuse), on peut arriver à mettre en lumière d'une façon plus nette encore ce fait, que la paralysie cardiaque qu'amènent les sels de potasse n'est qu'un phénomène ultime, et que, avant qu'elle n'apparaisse, toute une période s'écoule, pendant laquelle, loin d'affaiblir le cœur, le sel de potasse le tonifie. » Ce dispositif consiste à faire l'injection du corps avec lequel on expérimente dans le bout central de l'artère crurale sectionnée au niveau du triangle de Scarpa. Après avoir poussé, dit Rosenberg, à l'encontre du courant sanguin une masse de liquide que l'on estime insuffisante pour remonter jusqu'à l'aorte thoracique, on arrête l'injection et le cœur se charge de faire circuler la solution saline à travers le domaine des artères viscérales et pelviennes, ainsi que dans les vaisseaux cruraux du côté sain. »

Nous avons fait deux expériences avec la technique préconisée par Rosenberg.

Expérience XI. — Chien du poids de 5 k. 700. — Mise à nu de la carotide pour la mesure de la pression et du bout central de l'artère crurale pour l'injection de l'azotate à 2 °/₀.

6 h. 20	Pr. normale.....	15-16 Hg.	Tr. normal....	94
6 h. 23	Inj. de 10 cc. pendant	17-19	pend. injection.	76
6 h. 25		13-.4	après —	84
6 h. 28		12-13		86

6 h. 30	Inj. de 10 cc. pendant	19-20	pendant inject.	77
6 h. 31	— après	13-16	imméd. après inject.	73
6 h. 35		12-14	accél., pouls incompt.	
6 h. 45		12-16		148
6 h. 46	Inj. de 15 cc. pendant	20-21		58
6 h. 50	— après	11-12		132
6 h. 55	Inj. de 20 cc. pendant	23-25		52
6 h. 56	— après	10 1/2	irrég. pouls non compt.	
6 h. 57		14		

7 heures injection 20 cc. pendant 21..... Pouls 53
après 12.....

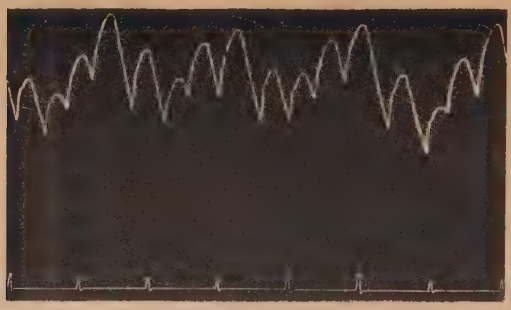


Fig. 11. — Exp. 11. — Tracé 6 h. 50.

Immédiatement après irrégularité complète avec rythme ralenti longue pause du cœur (pression 9), puis le pouls s'accélère (pr. 12).

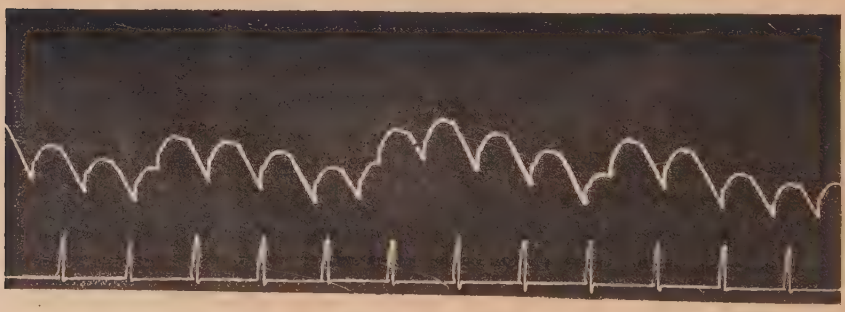


Fig. 12. — Exp. XI. — Tracé pendant la 4me inject. de 20 cc.
7 h. 5 injection 20 cc Pr. 21..... Pouls 34

Puis longue pause du cœur pendant plus d'une minute. Le cœur reprend bientôt ses pulsations égales mais bien ralenties.

7 h. 10 injection 20 cc. Pr 18..... Pouls 36

7 h. 15 injection 20 cc. La pression tombe progressivement à 5, longues pauses accompagnées de quelques systoles, puis arrêt définitif.

La deuxième expérience faite sur un chien morphiné et anesthésié au chloroforme donne des résultats identiques.

On le voit dans cette expérience, nous obtenons, nous aussi, et le ralentissement et l'élévation de la pression. Il s'agit maintenant de faire concorder ce résultat avec ceux obtenus par injection veineuse, qui ne sont malheureusement pas les mêmes.

L'explication de ces phénomènes nous semble facile.

Rosenberg injecte dans le bout central de l'artère de façon à disséminer le liquide dans les vaisseaux, en évitant de pousser ce liquide jusqu'au cœur. Or les phénomènes qui se produisent alors ne proviennent pas du cœur, qui n'est pas intéressé, mais des vaisseaux eux-mêmes. Il se produit une vaso-constriction énergique de tous les vaisseaux périphériques; de là l'élévation de la pression et le ralentissement du cœur consécutifs. Ici donc, l'azotate de potasse agit non comme cardiaque, mais comme vaso-constricteur périphérique. La preuve de ce fait, qui apparaît clairement dans l'expérience ci-dessus, est que, ralentissement et élévation de pression ne se produisent qu'au moment même de l'injection ; aussitôt après, quand l'azotate se trouve ramené par le courant sanguin au niveau du cœur, il se produit une accélération que, seule, une seconde injection peut temporairement arrêter.

Ainsi donc, ce ralentissement, mis sur le compte du cœur, ne peut être imputé qu'aux vaisseaux.

Nous avons terminé nos expériences par des injections

dans le bout périphérique des artères : c'est la carotide que nous avons employée.

Nous reproduisons une de ces expériences :

Expérience XII. — Chien du poids de 7 k. 300. Mise à nu de la carotide, le bout central reçoit la canule artificielle, l'injection est faite dans le bout périphérique.

Pression normale :	16 Hg.	Pouls norm. : 119
3 h. moins 8 Inject. 15 cc. 2 0[0	23	 117
3 h. 1[4	21	 121
3 h. 20 Injection 10 cc.	24	 99
3 h. 45	19	 128
3 h. 50	19	..... »
3 h. 55	18	..... »

3me Injection 11 cc. On arrête un moment l'injection ; l'accélération survient. On continue l'injection, ralentissement énorme. Pression 21-22, pouls 36 ; en A on injecte de nouveau l'AzO^3K : ralentissement qui dure jusqu'au moment ou l'on suspend l'injection ; 1[4 de minutes après (Fig. 13).. 87

4 h. 35 Injection 17 cc.	23 Hg.	 57
4 h. 47	16	 111
5 h. 10 Injection 50 cc.	22	 51
5 h. 12	15	 132

Une autre expérience donne des résultats analogues.

L'injection dans le bout périphérique donne, on le voit, les mêmes résultats que dans le bout central. Ici, encore, nous avons du ralentissement, au moment même de l'injection, avec élévation de pression ; accélération et chute de pression immédiatement après. Mais, en même temps que nous pouvons invoquer l'action sur les vaisseaux, il pourrait bien y avoir, dans ce cas, une action directe sur le cerveau comme le prétend, du reste, Laborde.

Nous dirons, en terminant, quelques mots sur la toxicité

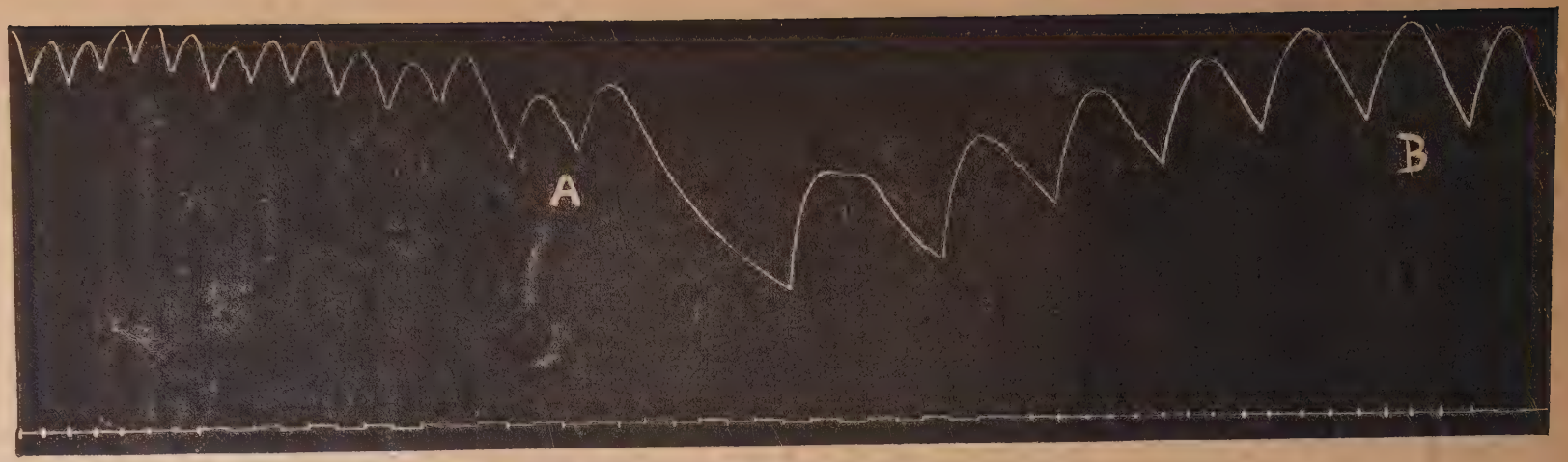


Fig. 13. — Exp. XII. — Injection en A en B fin de l'injection.

des sels de potassium injectés dans le torrent circulatoire. La dose limite, dont parlent les auteurs, est amplement dépassée dans nos recherches. Nous avons successivement donné 2 gr. 10, 3 gr. et jusqu'à 4 gr. à des chiens de taille moyenne, sans provoquer la mort; les doses mortelles ont été : 4 gr. 50 pour un chien de 14 k. 200 ; 2 gr. 70 pour un chien de 5 k. 700; il faudrait donc, à peu près, 22 gr. de sel de potassium pour tuer un homme de 70 kilos en injection veineuse; or, c'est le chiffre que l'on donne par la voie buccale.

L'expérience suivante nous indique la marche de l'intoxication par le potassium.

Expérience 13. — Injection veineuse. — Chien rouge, du poids de 14 k. 200. Mise à nu de la carotide et de la veine jugulaire.

10 h. 45	Pression normale	13-16 Hg.	Tracé normal	90
10 h. 55	— (Inj^{t} 15 cc)	13-16	T. pend^{te} inj^{t}	99
10 h. 57	— après l'inj^{t}	14-17	T. s^{te} ap^{s} inj^{t}	102
11 h.	Pression	14-16		130
11 h. 5	—	14-16		
11 h. 8	— 2^{e} inj^{t} 15 cc p^{t}	14-16	Tracé pend^{te} inj^{t}	132
11 h. 10	— de suite ap^{s}	14-16	— de suite ap^{s}	128
11 h. 18	(3^{e} injection 25 cc)	14 1/2-15	— —	
11 h. 25				
11 h. 28	(4^{e} injt. 30 cc)	14 16	— pend^{te} inj^{t}	117
	(de s^{te} ap^{s} inj^{t} Pr^{n})	14-16	— s^{te} ap^{s} injt.	130
11 h. 35	(5^{e} inj^{t} début Pr^{n})	13 1/2-15 1/2		122
	A la fin	14-17		118
11 h. 40	Pression	14-16		
11 h. 45	(6^{e} inj^{t} 50 début P^{n})	15-16		113

A la fin de l'injection de 50 cc, tendance au ralentissement ce ralentissement ne durant pas (Pression 17), on injecte à nouveau à 11 heures 50 min. (Pression 15-17) 45 cc. Pendant cette dernière injection la pression está 13; à la fin de l'injection, chute de pression énorme (Pression 7). qui remonte à 18 quelques secondes après, puis redescend à

4; accélération énorme des battements du cœur qui sont illisibles; ralentissement très considérable à 11 h. 47, le chien meurt à 12 heures.

A l'autopsie, viscères exsangues (poumons surtout). Les deux cœurs et les gros vaisseaux voisins sont énormément distendus par des caillots volumineux. L'oreillette droite surtout, présente un volume considérable. Reins congestionnés.

CONCLUSIONS

I.— Administrés par la voie digestive, les sels de potassium donnent lieu aux phénomènes suivants : à doses massives, accélération du cœur, persistant encore 2 et 3 heures après l'ingestion. A doses fractionnées, accélération encore, mais moins nette. Dans 2 cas seulement, sur 25 expériences, on a pu noter un ralentissement notable, mais ce ralentissement n'est qu'apparent. En effet, la lecture du tracé permettra de constater que les pauses du cœur sont occupées par des systoles diminuées d'intensité.

II. — Par injection sous-cutanée, les sels de potassium paraîssent agir plus nettement sur le cœur. Chez les chiens en expérience, il se produit un ralentissement plus considérable et de peu de durée. Ce qui existe surtout, c'est l'irrégularité des battements du cœur.

Chez les grenouilles, le ralentissement est encore plus remarquable; mais il ne faut pas oublier que nous avons obtenu aussi du ralentissement moins net, il est vrai, chez des grenouilles par l'injection de sels inoffensifs. Il y a donc à faire entrer en ligne de compte une action mécanique. Chez des grenouilles ayant pris de fortes doses d'AzO^3K, il y non plus ralentissement, mais arythmie. Cette arythmie est bien spéciale et n'est autre chose qu'une arythmie rythmée.

III. — Les injections intra-veineuses paraissent sans effet ; les injections artérielles, au contraire, faites suivant la méthode de Rosenberg, donnent un ralentissement et une élévation de pression très nets, pendant l'injection seulement. Ce phénomène est probablement dû à une action directe sur le vaisseau provoquant la vaso-constriction primitive.

IV. — La toxicité des sels de potasse a été exagérée. Rognetta et Jovitzu ont obtenu la mort de chiens de taille moyenne avec 2 grammes de sel. Nous nions une telle toxicité.

Par la bouche, du reste, il n'est guère permis de l'apprécier, car les doses considérables ne sont pas absorbées : elles provoquent des vomissements et de la diarrhée.

Par injection intra-vasculaire, la dose mortelle est de 4 à à 5 grammes injectés en 1 heure ou 2 au plus, et pour un chien de moyenne taille.

Par injection veineuse de 2 ou 3 grammes, nous n'avons jamais observé, comme le prétend Rosenberg, la mort subite.

Les sels de potassium peuvent donc être employés sans crainte, et à dose moyenne, par le praticien.

Les sels de potassium sont des agents infidèles dans le traitement des maladies du cœur.

Vu et approuvé :
Montpellier, le 26 juillet 1901,
Le Doyen,
MAIRET.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 26 juillet 1901.
Le Recteur de l'Académie,
ANT. BENOIST.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Aubert et Dehn. — Ueber die Wirkungen des Kaffees des Fleischextractis und des Kalisalze auf Herzthätgkeit un Blutdruck

Basham. — Union médicale, 12 mars 1850.
(Arch. de Virchow, Bonn, 1874).

Bernard (C.). — Leçons sur les effets de substances toxiques et médicamenteuses (Paris, 1857, p. 350 et suivantes).

Bernard (C.) et Grandeau. — Exp. sur l'act. phys. des sels de potassium, sodium et rubidium (Journal d'anat. et physiologie).

Blake (J.). — Sur l'act. physiolog. des sels de rubidium, de luthium et de potassium (Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1886, p. 128).

Bottazzi. — Sur le mécanisme d'action des sels de potassium sur le cœur (Archives physiologiques, 1896; p. 883).

Bouchardat et Cooper (Stuart). — Sur l'action physiologique de la potasse (Archives général. de médecine, 1846, supplément).

Buchheim. — Ueber die Wirkung der Kalisalze, 1875.

Champy (Charles). — Étude comparée de l'action des sels de potassium et de sodium en part. de leurs chlorures (Thèse de Strasbourg, 1870, n° 290).

Dogiel. — Ueber den Enflusseinger Kalisalze auf muskeln und Nerveu. (Centr. für med., Wissin., 1892, n° 20, p. 354).

Dujardin-Beaumetz. — Art. Potasse du Dict. de thérapeutique.

Eulenbourg. — Annales de Virchow, XLI.

Farmakowski (M^lle). — De l'act. de l'azotate de potasse et de la digitale sur les ganglions du cœur (Th. de Genève, 1900).

Gendrin. — Journ. de méd. et chir. pratique, 1837.

Grandeau. — Exp. phys. des sels de potasse inject. dans les veines, 1863.

Guttman. — Experiment. Untersuch. ueber die cali und natronzalze (Berl. Klin. Woch., 1865).

Hennicke. — Dissert inaug. Greifswald, 1877.

Huchard. — Médic. cardiaque. — Traité de thérapeutique appliquée, fasc. 10.

Héring. — Wirkung der Kalisalze und der Piali nitricum im spec. auf der thierischen Arganismus Dissert. inaug. Spandour, 1875.

Isamberg (E.). — Note sur l'act. physiol. de ClO^3K (Gazette médicale de Paris, 1850. — Id. Comp. rend. de la Soc. de biol., même année.

Jovitzu. — Th. de doctorat, Paris, 1891. (Recherches expérim. sur les azotates de K et Na (n° 143).

Kemmerich. — Arch. de Wirchoff, 1868.

Kohler. — Zur Wirkung der Kalisalze. — Ann. de Virchow, 1875.

Krivonogov. — De l'azotate de potasse comme tonique cardiaque dans les états hyposystoliques. (Semaine médicale, 1897, p. 24).

Laborde. — Action comparée du strontium et des sels solublessur l'organisme. — Société de biologie, 1890.

Mairet et Combemale. — (Bulletin de thérapeutique, Montpellier médical, 1887, t. VIII, n° 3, p. 209. — Société de biologie.

Rabuteau. — Tr. thérapeutiq., 1875.

Solon (Martin). — (Bulletin de thérapeutique, année 1843, n° 24, p. 250.)

Merat et Delens. — Dict. de matière médicale et de thérapeutique. — Art. potasse, p. 480.

Mickwiitz. — Etude expérimentale de l'azotate de potasse in Dujardin-Beaumetz. — Dict. de thérap. p. 299.

Petit. — Leçon d'un médecin des hôpitaux du roi, 1710, p. 22.

Podcopaïew. — Etude comp. de l'action des sels de potasse sur l'organisme animal. — Saint-Pétersbourg 1865.

J. Ranke. — Tetanus. Eine phys. Studie. Lepzig, 1865.

— Untersuchungen ueber die chemischen bedingungen der Ermisdung des Mudkels, 1864.

Rosenberg (M^lle Raïssa). — Genève, thèse 1898.

Renaut et Mollard. — Traité de thérapeutique appliquée, fasc.

Rabuteau. — Etude physiologique des azotates de K et Na. Traité de thérapeutique, p. 258.

Sirotinin. — De l'action sur le cœur de l'azotate de potasse. — Saint-Pétersbourg, 1884.

Traube. — Ueber die Wirkung de kali nitricum auf die Herzthätigkeit.. — Gesammte Beitund zur Physiol. und pathol. 1871, 363-66.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque!